

Mestrado  
Integrado  
Medicina Dentária

# Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários

Margarida Maria de Carvalho Brandão

**M**  
2015

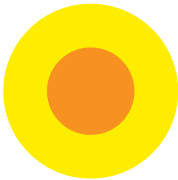
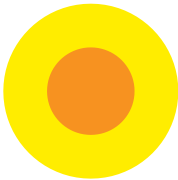
Margarida Maria de Carvalho Brandão – Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários.



**M.FMDUP**  
**2015**

Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários

Margarida Maria de Carvalho Brandão





FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Título: “Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários.”**

Autor: Margarida Maria de Carvalho Brandão

Orientador: Prof. Doutor João Manuel Lopes Alves Braga

Co-Orientador :Prof. Doutor Pedro de Sousa Gomes

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina Dentária da  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**Porto**

**2015**

## **Agradecimentos**

A realização desta monografia marca o fim de uma importante etapa muito importante da minha vida e, por esse motivo, gostaria de agradecer a todos aqueles que contribuíram de forma decisiva para a sua concretização.

Ao Professor Doutor João Braga, pela orientação, apoio, opiniões e críticas, que tornaram possível a elaboração desta monografia.

Ao Professor Doutor Pedro Gomes, pela co-orientação, disponibilidade, críticas e apoio total, sem as quais, a realização desta monografia teria sido bastante mais complicada.

Aos meus amigos e às minhas colegas de equipa, pela amizade, incentivo e por estarem sempre presentes, especialmente nos momentos mais difíceis.

Por último, mas não menos importante, a toda a minha família, especialmente aos meus pais, e aos meus irmãos, Gonçalo e Diogo, pelo seu amor, carinho, apoio incondicional, mas essencialmente por terem estado sempre presentes e terem acreditado sempre em mim.

## **Índice Geral**

Agradecimentos .....	2
Índice Geral.....	3
Índice de Abreviaturas .....	4
Resumo:.....	5
Introdução:.....	6
Material e Métodos: .....	8
Implantes dentários: .....	9
I.    Implantes dentários .....	9
II.   Osteointegração dos implantes dentários .....	9
III.  Insucesso da colocação de implantes dentários .....	11
Depressão:.....	14
I.    Depressão e metabolismo ósseo .....	14
II.   SSRI's .....	16
III.   SSRI's e metabolismo ósseo .....	18
SSRI's e implantes.....	21
Conclusão .....	22
Bibliografia: .....	24
ANEXOS .....	27

## **Índice de Abreviaturas**

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

DDM – Transtorno depressivo major; depressão

DMO – Densidade mineral óssea

HTR1B – recetor de serotonina

HTR2A – recetor de serotonina

HTR2B – recetor de serotonina

SNRI's – Inibidores selectivos da recaptação de serotonina-noradrenalina

SSRI's – Inibidores selectivos da recaptação de serotonina

TCA's – anti-psicóticos tricíclicos

TPH – enzima triptofano hidroxilase

5-HT – serotonina

5-HTT – transportador de serotonina

## **Resumo:**

A reabilitação oral com implantes osteointegrados é, actualmente, um método de reabilitação oral muito utilizado, podendo ser considerado um tratamento de rotina devido à previsibilidade da sobrevivência do implante e à conservação da estrutura dentária dos dentes adjacentes.

No entanto, em determinadas situações, pode ocorrer o insucesso deste tratamento, e a perda de um implante pode comprometer todo o planeamento de uma reabilitação oral.

De modo a garantir a biofuncionalidade e a sobrevivência dos implantes osteointegrados a longo prazo, é necessária a interacção do tecido ósseo com o biomaterial, de modo a observar-se a osteointegração do mesmo.

São apontadas como principais causas de insucesso na colocação de implantes, a ausência de osteointegração, a mobilidade do implante devido a perda gradual da osteointegração, e a fratura do implante, situações que podem decorrer de diversos factores primários e secundários, que afectam a função do tecido ósseo envolvente.

Actualmente, a Organização Mundial de Saúde estima que mais de 350 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão, sendo o tratamento desta patologia é geralmente realizado através do recurso a fármacos antidepressivos, nomeadamente os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI's), que aumentam os níveis de serotonina de modo a contribuir para a sensação de bem-estar e felicidade.

A osteointegração dos implantes é altamente dependente da qualidade do osso, e os SSRIs parecem ter um efeito negativo sobre a formação óssea. Assim, atualmente, dada a grande percentagem da população que utiliza fármacos antidepressivos, como os SSRIs, e o aumento do número de cirurgias de colocação de implantes, é importante investigar se os tratamentos com SSRI's podem afetar taxa de sucesso e sobrevivência dos implantes osteointegrados.

Como tal, o objectivo do trabalho será realizar uma revisão bibliográfica a respeito da possível associação do tratamento com SSRI's com o aumento do insucesso dos implantes dentários.

## **Introdução:**

Atualmente, a depressão (DDM) afeta milhões de pessoas em todo o mundo, e segundo dados da Organização Mundial de Saúde, é um distúrbio psicológico que irá afectar muito mais pessoas num futuro próximo, sendo que estimando-se que se poderá desenvolver em idades cada vez mais precoces.

No âmbito da intervenção terapêutica em medicina dentária, verifica-se a existência de diversas soluções terapêuticas de reabilitação oral, sendo os implantes dentários, uma solução comumente utilizada, devido à sua taxa de sucesso, conservação dos dentes adjacentes, e satisfação do paciente. São, por isso, cada vez mais, a opção preferencial para reabilitação de espaços edêntulos, quando estão reunidas as condições ideais para a realização deste tipo de reabilitação.

Vários estudos têm vindo a ser realizados, ao longo do tempo, de forma a compreender quais as consequências da utilização de fármacos antidepressivos, ao nível do metabolismo ósseo, e qual a sua influência em tratamentos de reabilitação que envolvam a colocação de implantes osteointegrados. Globalmente, parece verificar-se uma correlação negativa entre a administração destes fármacos e o metabolismo e regeneração do tecido ósseo, verificando-se, nomeadamente, a diminuição da densidade mineral óssea (DMO).

São apontadas como principais causas de insucesso na colocação de implantes, a ausência de osteointegração, a mobilidade do implante devido a perda gradual da osteointegração, e a fratura do implante, situações que podem decorrer de diversos fatores primários e secundários, que afetam a função do tecido ósseo envolvente.(1)

O tratamento da DDM é feito através do recurso a fármacos antidepressivos, sendo os mais frequentemente prescritos os inibidores selectivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos (TCAs) e o lítio (estabilizador do humor).(2)

Uma vez que os SSRIs são responsáveis pela inibição da recaptção de serotonina e, pelo aumento dos seus níveis, de modo a contribuir para a sensação de bem-estar e felicidade, combatendo assim a depressão, estes são os fármacos mais amplamente utilizados no tratamento da DDM.(1,3) Entre os SSRI's mais frequentemente prescritos em todo o mundo encontram-se o Prozac, Zoloft, Lexapro, Celexa, Paxil, etc.(1)

Tanto o mecanismo fisiológico da depressão, como a utilização de fármacos antidepressivos parecem ter influência no metabolismo ósseo, sendo considerados fatores que poderão estar relacionados com o desenvolvimento da osteoporose.

Uma vez que a osteoporose é uma contra-indicação relativa para a colocação de implantes dentários ( por interferir com a correcta osteointegração dos mesmos no osso alveolar) é de grande relevância clínica o estudo e tentativa de compreensão da possível interferência da administração de fármacos antidepressivos, particularmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), no metabolismo ósseo e na osteointegração dos implantes dentários.



## **Material e Métodos:**

Este trabalho de revisão bibliográfica, foi realizado através de pesquisas nas bases de dados Pubmed e B-on. Inicialmente foram utilizadas como palavras chave: “serotonin uptake inhibitors” AND “dental implants”, numa pesquisa com limite temporal definido de 15 anos, mas uma vez que apenas foi encontrado um artigo directamente relacionado com o tema, foi necessário fazer uma nova pesquisa, abordando temas mais amplos. Assim, a nova pesquisa teve como limite temporal 15 anos e foram utilizadas as seguintes palavras chave com diversos operadores booleanos: serotonin uptake inhibitors; dental implants; dental implants failures; osseointegration; bone osteoporosis; antipsychotic agents. Sendo que para elaboração deste trabalho apenas foram tidos em conta os artigos de acesso gratuito, escritos em português ou inglês. Após análise dos inúmeros artigos que se relacionavam com a pesquisa, apenas 28 foram utilizados por serem mais relevantes no que diz respeito ao assunto a ser tratado. Apenas foi utilizado um artigo não respeitante dos limites temporais impostos (*Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, et al .- " Bone mineral density in women with depression". N Engl J Med [Internet]. 1996 Oct 17*), devido à relevância da sua informação. Também foi realizada pesquisa bibliográfica e utilizada a informação presente em dois livros de texto, referenciados na bibliografia.

**Palavras-chave:** serotonin uptake inhibitors AND dental implants; serotonin uptake inhibitor AND osseointegration; dental implants; serotonin reuptake inhibitors AND bone; osteoporosis AND antipsychotic agents.

## **Implantes dentários:**

### **I. Implantes dentários**

Os implantes dentários são atualmente uma solução de reabilitação oral cada vez mais utilizada por conferirem resultados bastante previsíveis e duradouros. A sua aplicação apresenta vantagens notórias, não só no aspeto funcional e estético, sendo também uma opção com elevada aceitação por parte do paciente.

Os implantes osteointegrados no tecido ósseo permitem a reabilitação, com recurso a coroas unitárias ou pontes fixas, com o objectivo de substituir a forma e função da estrutura dentária perdida. Os implantes dentários, atualmente, são na sua grande maioria, produzidos em ligas de titânio, apresentando excelentes propriedades mecânicas e de biocompatibilidade com os tecidos humanos. (4)

No entanto, em determinadas situações, pode verificar-se o insucesso desta abordagem terapêutica, e a perda de um implante pode comprometer todo o planeamento de uma reabilitação oral. O sucesso da colocação de um implante dentário depende, essencialmente, da estabilidade funcional do mesmo no osso alveolar, ou seja, da resposta biológica do osso e capacidade de osteointegração do implante dentário.

Assim, podemos definir osteointegração como uma relação clinicamente estável entre o osso e o implante, com ausência de infeção ou inflamação peri-implantar.

### **II. Osteointegração dos implantes dentários**

De forma a garantir a biofuncionalidade e a sobrevivência dos implantes dentários a longo prazo, é necessária a interação do tecido ósseo com o biomaterial, de modo a observar-se a osteointegração do mesmo.(2)

Assim, a longo prazo, a osteointegração é fundamental para o sucesso dos implantes e de toda a reabilitação protética.

Para que a osteointegração do implante possa ser alcançada, é necessário que se controlem diversos fatores como a biocompatibilidade, o desenho do implante, as condições da superfície do implante, o estado do local cirurgico, a técnica cirúrgica utilizada e as condições das cargas aplicadas, após a sua colocação. É necessário ter em conta que a osteointegração é um fenómeno relacionado com o tempo, ou seja, a quantidade de osso e a resistência de remoção ao torque aumentam consideravelmente,

dentro de um limite biológico, com o passar do tempo e com o desenrolar do processo de cicatrização.(5,6)

Relativamente ao osso alveolar, sabe-se que este se remodela constantemente e que as paredes dos alvéolos são revestidas por osso compacto, encontrando-se osso esponjoso, entre a região cortical e a estrutura do alvéolo. (6)

Quando os implantes dentários são inseridos no osso alveolar deve verificar-se estabilidade primária adequada, isto é, deve haver contacto de todo o comprimento ativo do implante com o osso envolvente. (7) Clinicamente, tanto a estabilidade primária de um implante como a sua estabilidade secundária, são fatores fundamentais para o sucesso. A estabilidade primária, conseguida no momento da colocação cirúrgica, depende essencialmente da geometria do implante, bem como da qualidade e quantidade de osso disponível para a ancoragem do implante no local. A estabilidade secundária, alcançada ao longo do tempo com o desenrolar do processo de cicatrização, depende essencialmente das características de superfície do implante, bem como da qualidade e quantidade de osso adjacente, que vão determinar a região de contacto entre o implante e o osso. (8)

Diversos estudos mostraram que o processo de osteogénese adjacente aos implantes dentários é bastante complexo, e que é necessária a interação dinâmica das células ósseas e da matriz de colagénio fibroso.(7)

Durante a osteointegração os valores da estabilidade aumentam progressivamente e atingem o seu máximo cerca de seis meses após a inserção do implante. Em termos práticos, este período temporal de seis meses representa o tempo de cicatrização, verificando-se a manutenção da estabilidade funcional do implante através da estabilidade secundária do mesmo.(7)

Para que haja regeneração óssea são necessárias três condições básicas: presença de células formadoras de osso ou células com a capacidade de se diferenciar em células formadoras de osso; a presença de estímulos osteoindutores para iniciar a diferenciação das células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos; e a presença de um substrato osteocondutor que forme uma matriz sobre a qual o tecido em formação possa proliferar e no qual as células osteoprogenitoras estimuladas possam diferenciar-se e formar osso.(6)

Uma vez estabelecida, a interface osteointegrada - osso/implante – esta é relativamente resistente, mas não é imune aos estímulos externos, como a irradiação ou o calor, que podem comprometer o sucesso. (6)

Embora o tecido ósseo mostre um grande potencial de regeneração e possa restaurar completamente a sua estrutura e função originais, os defeitos ósseos podem frequentemente falhar no processo de cicatrização. A formação de novo osso alveolar nos locais onde se verificou perda óssea, pode ser necessária, e diferentes terapias regenerativas são conhecidas. Assim, a fim, de promover a cicatrização, materiais de enxerto ósseos têm sido colocados no interior dos defeitos, podendo este procedimento preceder a colocação dos implantes dentários. Os mecanismos biológicos que formam o princípio básico para a regeneração com enxertos ósseos, incluem três processos básicos: osteogênese, osteocondução e osteoindução. (6)

A osteogênese ocorre quando osteoblastos e células precursoras de osteoblastos viáveis são transplantados como material de enxerto, onde podem estabelecer centros de formação óssea.(6)

A osteocondução ocorre quando o material de enxerto serve como estrutura para o crescimento de tecido, a partir do osso nativo. Este processo é normalmente seguido de uma reabsorção gradual do material do enxerto.(6)

A osteoindução, envolve a formação de novo osso pela estimulação local das células mesenquimais indiferenciadas em células formadoras de osso sob a influência de um ou mais agentes indutores. (6)

### **III. Insucesso da colocação de implantes dentários**

A perda de osso como resultado de doença, trauma ou extensa remodelação óssea pós-extração pode ocasionar complicações para o tratamento com implantes dentários. (6)

O insucesso do tratamento ocorre quando existe comprometimento do planejamento de uma reabilitação oral devido à perda de um implante dentário.

Um insucesso de um implante ocorre quando o seu desempenho, medido de uma forma quantitativa, se encontra abaixo de um nível aceitável, não sendo capaz de cumprir o seu objetivo (funcional, estético e/ou fonético), por motivos mecânicos ou biológicos.(5)

A falha biológica do implante dentário ocorre quando existe incapacidade do tecido para estabelecer ou manter a osteointegração, necessária para que haja estabilidade do implante.(5,9) Pode ser classificada como falha precoce (incapacidade

de estabelecer osteointegração – processo mais frequente em pacientes do género feminino e mais jovens) ou tardia (falha na manutenção da osteointegração). Os insucessos precoces podem ser diferenciados dos tardios, na medida em que os primeiros verificam-se em implantes que são removidos antes da reabilitação com a restauração protética, e os segundos são aqueles em que os implantes são removidos após a reabilitação.(9) X Wu *et al.* definem como insucessos iniciais, aquelas que ocorrem dentro do período de algumas semanas a alguns meses após a colocação de implantes, podendo resultar da contaminação do implante ou de falta de estabilidade mecânica do mesmo. Já os insucessos tardios são definidos, por estes autores, como sendo aqueles que se verificam a partir de dois anos de *follow-up*, devido a peri-implantite e/ou perda marginal óssea induzida por acumulação de placa bacteriana.(1)

Para avaliação da viabilidade de um implante dentário devem ser analisados critérios como a durabilidade do mesmo, perda óssea, saúde gengival, profundidades das bolsas periodontais, efeito sobre os dentes adjacentes, função, estética, presença de infeção, dor, parestesia ou desconforto, e a satisfação do paciente.(5)

São apontadas como principais causas de insucesso na colocação de implantes a ausência de osteointegração, a mobilidade do implante devido a perda gradual da osteointegração, a peri-implantite e a fratura do implante, situações que podem decorrer de diversos fatores primários e secundários, que afetam a função do tecido ósseo envolvente.(7,9) Alguns estudos realizados apontam como possíveis causas que desencadeiam a falha de tratamentos com implantes dentários o inadequado comprimento e diâmetro do implante, composição do material do implante, tabagismo, qualidade óssea, diminuição do suprimento sanguíneo para o osso adjacente (conduz a uma menor atividade das células osteogénicas), sobrecarga oclusal, ajustes incorrectos da oclusão em caso de carga imediata, escolha de número insuficiente de implantes ou a sua distribuição desigual (conduz a sobrecarga mecânica), e a restauração protética incorreta.(7) Outros autores defendem que as causas mais comuns de falhas tardias são a peri-implantite, a sobrecarga oclusal e as fraturas de implantes, enquanto que as falhas implantares precoces são, essencialmente, devidas a fatores como a incapacidade de estabelecer um contacto íntimo entre o osso e o implante, ausência de aposição óssea e a formação de tecido cicatricial entre a superfície do implante e o osso circundante.(9)

As causas e os mecanismos relacionados com o insucesso precoces de implantes são ainda pouco claras. No entanto, fatores como a qualidade e quantidade de osso,

trauma cirúrgico, idade, género, doenças sistémicas, tabagismo, tipo de edentulismo, localização do implante na maxila, presença de lesões apicais, terapia hormonal de substituição e infeção pós-operatória, parecem estar também associados a situações de insucesso.(9,10)

Na análise do insucesso de um implante dentário podemos colocar a hipótese de se terem verificado complicações cirúrgicas, biológicas, mecânicas ou estéticas. Assim, as complicações cirúrgicas estão relacionadas com situações onde tenha havido um mau planeamento, má técnica cirúrgica ou mau posicionamento do implante. As complicações biológicas são aquelas que envolvem os tecidos periodontais de suporte, as mecânicas envolvem fratura do implante, e as estéticas estão presentes quando as expectativas finais do paciente não são atingidas. (8)

Clinicamente um implante é considerado um insucesso quando apresenta mobilidade, quando existe uma perda óssea peri-implantar superior a 0,2mm após o primeiro ano de carga e quando existe profundidade de sondagem peri-implantar superior a 5mm.(10)

Durante o período de cicatrização (3-9 meses), diversas complicações, tais como edema, fístulas, supuração, deiscência das mucosas, e patologia infecciosa podem estar presentes, o que indica falha do implante. Os sinais de infeção se ocorrerem durante a fase inicial de cura são mais críticos do que se ocorrerem numa fase posterior.(5) No entanto, a infeção pode ocorrer em qualquer altura do tratamento e desencadear um processo de peri-implantite ou mucosite peri-implantar.(9) A dor ou desconforto é muitas vezes associada à mobilidade e pode ser um dos primeiros sinais indicativos da falha do implante. A mobilidade é sempre um sinal claro de fracasso.

O exame radiográfico continua a ser uma das principais ferramentas de reconhecimento de implantes falhados, na prática clínica, uma vez que a imagem de radiolucência peri-implantar sugere a ausência de contato direto entre o osso e o implante e, possivelmente, uma perda de estabilidade, ao passo que, no caso de um aumento da perda de osso marginal, o implante pode ser considerado estável.(5)

Assim, os critérios de diagnóstico mais frequentemente utilizados para a avaliação de falhas de implantes são: os sinais clínicos de infeção, a mobilidade clinicamente marcada (sinal chave do fracasso do implante) e as alterações radiográficas. (5,9)

## **Depressão:**

A Organização Mundial de Saúde estima que, atualmente, mais de 350 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão (transtorno depressivo maior - DDM), e que, em 2020, esta patologia poderá vir a ser considerada a maior causa de incapacidade, a nível mundial.(3) A abordagem terapêutica desta patologia é geralmente realizado através da administração de fármacos antidepressivos, nomeadamente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI's).

A depressão está associada a alterações nos sistemas de comportamento e neuroendócrinos. (11) Assim, os principais sintomas que permitem estabelecer um diagnóstico de DDM são o humor deprimido, anedonia (redução da capacidade e vontade de experimentar o prazer de recompensas naturais), irritabilidade, dificuldade de concentração e anomalias do apetite e do sono (“sintomas neurovegetativos”), e desordens de ansiedade.(12)

A serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) é um neurotransmissor no sistema nervoso que contribui para os sentimentos de bem-estar e felicidade. Níveis mais baixos de serotonina, tal como a incapacidade da sua utilização, podem levar à depressão.(1)

Como já foi referido anteriormente, o tratamento da DDM é feito através do recurso a fármacos antidepressivos, sendo os mais frequentemente prescritos os inibidores selectivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos (TCAs) e o lítio (estabilizador do humor).(2)

Uma vez que os SSRIs são responsáveis pela inibição da recaptação de serotonina e, pelo aumento dos seus níveis, de modo a contribuírem para a sensação de bem-estar e felicidade, combatendo assim a depressão, são os fármacos mais amplamente utilizados no tratamento da DDM.(1,3)

### **I. Depressão e metabolismo ósseo**

A depressão está relacionada com alterações nos sistemas de comportamento e neuroendócrinos, que são fatores de risco para diminuição da densidade mineral óssea (DMO), uma vez que influenciam o metabolismo ósseo e são responsáveis pela diminuição dos níveis de osteocalcina (proteína com atividade agonista do metabolismo ósseo).(3,11,13,14)

Tanto a depressão, por si só, como o uso de antidepressivos têm sido identificados como sendo causas secundárias de osteoporose. A osteoporose é uma doença crónica que afeta aproximadamente 26% das mulheres com 65 anos ou mais e é definida como uma doença sistémica que se caracteriza pela diminuição da densidade óssea e anormalidade da estrutura óssea, que resulta num risco aumentado de fratura dos ossos. (3,15)

Os antidepressivos são frequentemente prescritos para o tratamento de sintomas depressivos e depressão, e têm sido associados a um impacto negativo no metabolismo ósseo mais concretamente à diminuição da DMO e a um risco aumentado de fraturas.(16) Este facto é mais preocupante em crianças e adolescentes, no caso particular de se ter verificado um pico de massa mineral óssea abaixo do ideal durante o desenvolvimento, o que pode levar, posteriormente ao aumento do risco de fratura.

Ainda não está claro se é o processo da doença, o tratamento da depressão, ou os efeitos da depressão sobre a mudança atividade, mobilidade e peso que levam à diminuição da densidade mineral óssea em pessoas deprimidas.(17) Uma outra alternativa para explicar a diminuição da DMO, nos pacientes que utilizam SSRI's, poderá ser a associação do estado depressivo ao consumo de tabaco, e álcool em excesso, perda de peso, ou a baixa atividade física. Também efeitos indirectos sobre o tecido ósseo, como alterações no metabolismo do cortisol em indivíduos deprimidos, podem estar relacionados com a diminuição da DMO.(8,14)

Diversos estudos realizados, compararam mulheres normais com mulheres com história de depressão presente ou passada, constatando que as mulheres afetadas pela patologia tinham uma menor densidade trabecular, mas não apresentavam alterações no osso cortical. Apresentavam também concentrações ligeiramente mais baixas de osteocalcina sérica, e uma maior excreção urinária de cortisol do que as mulheres sem doença depressiva.(11)



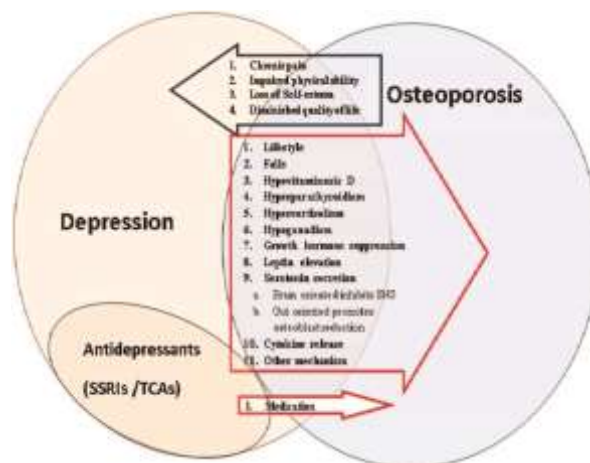


Figura1: Mecanismos para os efeitos da depressão e tratamento com SSRI's sobre a perda óssea e fraturas [adaptado de: Bliziotis M. Update in Serotonin and Bone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4124-4132((17).]

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina-noradrenalina (SNRIs), tais como venlafaxina, são utilizados no tratamento de DDM, no entanto, são suscetíveis de agravar a perda óssea, em caso de doença periodontal associada, não sendo por isso recomendada a sua utilização nestas condições.(19)

O efeito negativo observado no metabolismo ósseo devido à inibição dos transportadores de serotonina (5-HTT), combinado com os resultados recentes de efeitos diretos e indiretos da serotonina sobre a formação óssea, são de interesse uma vez que a prescrição de SSRIs é cada vez mais frequente para o tratamento de depressão e de outras perturbações psicológicas. (2)

Outro facto que deve ser considerado é o de um grande número de pacientes com depressão serem fumadores, uma vez que a nicotina ajuda a lidar com o *stress*, ao fazer aumentar os níveis de ACTH e de cortisol. No entanto, o consumo de tabaco aparece, na literatura, relacionado com o aumento do risco de desenvolvimento de osteoporose.(14)

## II. SSRI's

Os inibidores selectivos da recaptação de serotonina (SSRI's) são os fármacos antidepressivos mais frequentemente prescritos em caso de depressão.

A serotonina é um neurotransmissor, produzido principalmente em neurónios serotoninérgicos no sistema nervoso central. Contribui para os sentimentos de bem-estar e felicidade, e regula funções psicológicas e comportamentais, tais como humor, ansiedade e sono. Níveis mais baixos de serotonina, ou a impossibilidade da sua utilização podem levar à depressão.(1,3,20,21)

A 5-HT é fortemente regulada por transportadores específicos. Diversos estudos mostram que a serotonina induz a proliferação de osteoblastos em ratos e a diferenciação de osteoclastos humanos, *in vitro*.(17). Cerca de 95% do total de serotonina produzida tem origem no intestino, onde regula a função gastrointestinal, sendo que esta pode também ser produzida por células endoteliais no pulmão, e pode ainda ser encontrada em grânulos dentro de plaquetas.(20)

A serotonina regula uma grande variedade de funções fisiológicas como o peristaltismo gastrointestinal, regulação do apetite, função cardiovascular, dependendo do seu local de síntese e, exibe função central e periférica, de forma separada, dependendo do seu local de síntese. A 5-HT é sintetizada em duas fases a partir do aminoácido essencial triptofano, com o passo limitante da reação a ser regulado pela enzima triptofano hidroxilase (TPH). (18,22)

Os transportadores de serotonina (5-HTT) atuam como reguladores da atividade serotoninérgica através da absorção de 5-HT a partir do espaço extracelular. Recolhem a serotonina na fenda sináptica e armazenam-na em vesículas citoplasmáticas em neurónios pré-sinápticos, um processo denominado de recaptação, regulando, assim, a duração do estímulo. (3,20)

Antagonizando os 5-HTT, através do uso de inibidores da recaptação de serotonina, a atividade serotoninérgica pode ser potenciada e os sintomas de MDD aliviados.(3)

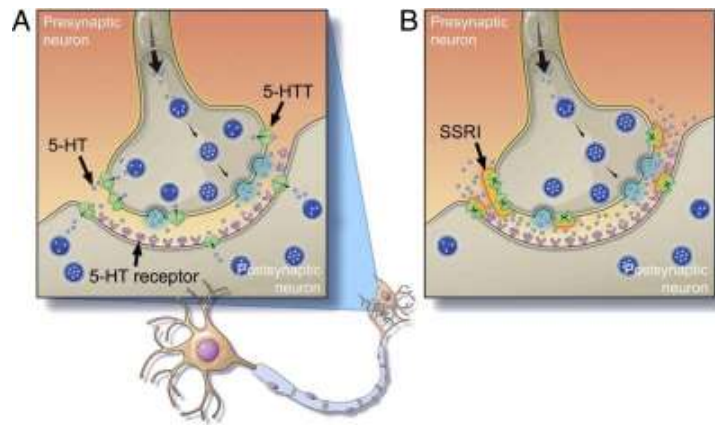


Figura2: A- a sinalização de 5-HT no interior do sistema nervoso central. A 5-HT é sintetizada pelos neurónios pré-sinápticos e armazenado em vesículas. A 5-HT libertada ativa os recetores pós-sinápticos para estimular o neurónio pós-sináptico. Os recetores 5-HTT ligados à membrana absorvem 5-HT libertada para controlar a duração dos efeitos reciclando ou degradando a 5-HT;

B: os efeitos da inibição de 5-HTT usando um SSRI, na sinalização de 5-HT. A inibição da 5-HTT impede a absorção de 5-HT, que resulta na sua acumulação no interior da fenda sináptica e o prolongamento da ativação do recetor. Os osteoblastos, osteoclastos, e osteócitos expressam a 5-HTT. Nestes os SSRIs inibem a recaptação de 5-HT da mesma forma, previamente descrita para os neurónios. [adaptado de: Bliziotis M. Update in Serotonin and Bone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4124-4132 (18). ]

Os SSRIs são utilizados como terapia de primeira linha para o tratamento da depressão, e são responsáveis por aproximadamente 62% de toda a prescrição de antidepressivos nos Estados Unidos.(2,17,22)

As diretrizes clínicas recomendam a utilização preferencial dos SSRIs para tratamento da depressão, porque apresentam menores efeitos sedativos, anticolinérgicos e menores efeitos cardiovasculares colaterais, comparativamente à utilização dos antidepressivos tricíclicos (TCAs).(23)

### **III. SSRI's e metabolismo ósseo**

Diversos estudos recentes têm vindo a demonstrar que pacientes medicados com SSRIs possuem uma menor DMO e um risco mais elevado de fratura óssea, relatando assim uma relação existente entre a depressão e o risco de desenvolvimento da osteoporose.(2,1,3,17,20,22–26)

A influência da serotonina no metabolismo ósseo não está ainda completamente esclarecida, no entanto, vários estudos demonstram que a inibição dos seus receptores (5-HTT) pode ter um efeito negativo, a nível do metabolismo ósseo.

Alguns antidepressivos, nomeadamente os SSRIs e TCAs, contribuem para o aumento do número de quedas, segundo *Aloumanis K.et al*, talvez devido a sedação, insónia, alteração do padrão do sono, diminuição dos reflexos posturais, aumento dos tempos de reação, hipotensão ortostática, distúrbios do ritmo e da condução cardíaca, distúrbios do movimento, entre outros efeitos secundários que podem ser provenientes da toma destes fármacos.(13)

Diversos estudos recentes revelam que os recetores da serotonina têm sido localizados em osteócitos, osteoblastos e osteoclastos, demonstrando assim, um papel potencialmente importante do sistema serotoninérgico na fisiologia e metabolismo do tecido ósseo.(2,14,16–18,22–25,27,28)

No seu estudo, *Haney at al*. demonstraram que ratos, em que os transportadores de serotonina estão inibidos, possuem uma densidade mineral óssea reduzida, geometria alterada do osso, e reduzida resistência mecânica, comprovando assim que a expressão dos 5-HTT tem um papel fundamental na determinação da massa, arquitetura e resistência do tecido ósseo.(17) Também *Bakken at al*, confirmaram o aumento do risco de fratura e diminuição da DMO devido à administração de anti-depressivos. Sugerem que o mecanismo relacionado com o efeito negativo da serotonina a nível ósseo se baseia na redução da atividade osteoblástica, resultante da inibição dos transportadores de serotonina. No entanto, afirmam que são necessários mais estudos experimentais para confirmar estes efeitos serotoninérgicos no metabolismo ósseo, de modo a poder esclarecer corretamente os pacientes sobre os riscos associados à terapia antidepressiva com SSRIs.(29)

A recente descoberta de 5-HTT em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, sugere a possibilidade de que os fármacos que influenciem a atividade dos sistemas de transporte da serotonina, afetem também o metabolismo ósseo, e consequentemente a DMO, o que tem suscitado grande interesse em compreender o papel da serotonina no metabolismo ósseo.

Estão identificados 14 recetores de serotonina, dos quais, apenas 3 estão expressos em osteoblastos: HTR1B, HTR2B e HTR2A. O HTR1B é o recetor responsável pelo efeito da serotonina em osteoblastos, enquanto que a inativação de HTR2B e HTR2A parece não interferir com o metabolismo ósseo. Assim, a serotonina

parece impedir a neo-formação óssea através da ligação a HTRB1, uma vez que essa ligação reduz a expressão da proteína de ligação do fator de transcrição AMP cíclico, que por sua vez, diminui a expressão de ciclina D1, reduzindo a proliferação de osteoblastos.(1,20,23,27)

Alguns autores têm questionado a influência do tratamento antidepressivo no desenvolvimento ósseo de crianças e adolescentes, afirmando que a administração deste tipo de fármacos, precocemente, pode impedir o desenvolvimento ósseo correto e pode aumentar o risco de posterior desenvolvimento de osteoporose nesses indivíduos.(30)

Algumas investigações mostraram que a periodontite induzida em ratos pode ser melhorada pela fluoxetina, um inibidor da recaptação de serotonina (SSRI), uma vez que induz o aumento dos níveis de serotonina. A Fluoxetina reduziu a reabsorção óssea alveolar e teve um efeito positivo, impedindo a degradação dos tecidos periodontais, o que leva a crer que devido a sua capacidade anti-inflamatória, a fluoxetina pode vir a ser considerada uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da doença periodontal.(20,30)

## **SSRI's e implantes**

A relação entre o uso de SSRIs e o risco de insucesso de implantes osteointegrados, não está ainda muito bem esclarecida, devido à carência de dados. X Wu .*et al*, realizaram o único estudo existente até à data, sobre esta temática, sendo este um estudo de *coorte* em pacientes tratados com implantes dentários osteointegrados de titânio, para investigar se o uso de SSRIs está associado a um maior risco de fracasso dos implantes dentários.(1)

Foram analisados um total de 916 implantes dentários em 490 pacientes (94 implantes em 51 pacientes que utilizam SSRIs). Após um *follow-up* de 76 meses, as taxas de insucesso foram de 4,6% para os pacientes não tratados com SSRIs e de 10,6% para pacientes tratados com SSRIs. Os resultados indicam que o tratamento com SSRIs está associado a um aumento do risco de insucesso dos implantes osteointegrados, o que pode sugerir a necessidade de um plano de tratamento cirúrgico diferenciado, para pacientes em regime de toma de SSRIs.(1)

X Wu *et al*, concluíram com o seu estudo que os pacientes que utilizem terapêuticas antidepressivas com SSRIs, e a quem tenha sido realizada reabilitação oral com implantes dentários, demonstram um risco elevado de insucesso do tratamento por falha dos implantes dentários. No entanto, não são de descartar outros fatores associados a uma possível falha dos implantes, tais como hábitos tabágicos, o diâmetro dos implantes e as condições locais do tecido ósseo.(1)

## **Conclusão**

A reabilitação oral com implantes osteointegrados é, atualmente, um método de reabilitação oral muito utilizado e bastante previsível. No entanto, em determinadas situações, este tratamento pode estar comprometido devido à perda de um implante.

Como foi visto, de modo a garantir a biofuncionalidade e a sobrevivência dos implantes osteointegrados a longo prazo, é necessário que haja a interação do tecido ósseo com o biomaterial, ou seja, osteointegração mesmo, sendo esta bastante relacionada com a qualidade do osso do local da implantação.

A osteointegração de implantes é altamente dependente da qualidade do osso, e os SSRIs parecem ter um efeito negativo sobre a formação óssea. Assim, dada a grande percentagem da população que utiliza fármacos antidepressivos, e o aumento do número de cirurgias de colocação de implantes, é importante investigar se os tratamentos com SSRI's podem afetar a taxa de sucesso e sobrevivência dos implantes dentários. Diversos estudos indicam que os SSRIs podem causar a perda da massa óssea através da inibição dos processos de remodelação e formação óssea. Podemos levantar a suspeita de que, a nível da medicina dentária, a utilização dos SSRIs pode também ser prejudicial no que diz respeito à remodelação óssea alveolar em redor de implantes funcionais, comprometendo assim a sua osteointegração e taxa de sobrevivência.

Apesar de ser um tema com bastante relevância clínica, parece não existir muita informação acerca desta temática. Diversos estudos têm sido realizados sobre o potencial efeito dos antidepressivos, a nível do metabolismo ósseo, mas estes estudos apenas têm sido realizado *in vivo*, em modelos animais e abrangem próteses metálicas para substituição de ancas ou outras articulações ósseas. No entanto, está confirmada a relação entre a utilização de SSRIs e a diminuição da DMO.

Assim, e partindo do pressuposto que o metabolismo ósseo dos ratos e dos humanos apresenta semelhanças, e que a remodelação óssea dos ratos ocorre da mesma forma que a remodelação óssea a nível do ossos alveolar humano, podemos supor que os SSRIs terão um efeito negativo a nível da osteointegração dos implantes dentário de titânio, quando colocados em humanos.

É importante realçar que, apesar do tratamento com SSRIs poder estar associado a um maior risco de fracasso de implantes dentários osteointegrados, a taxa de sobrevivência do implante também pode ser influenciada por outros fatores.

Uma vez que não existem dados suficientes para concluir se, de facto, a realização de um tratamento com fármacos anti-depressivos, poderá ter ou não influência no sucesso de implantes dentários colocados, é necessária a realização de mais investigações sobre o tema, para que possa ser criado um protocolo clínico seguro, a aplicar em indivíduos com depressão utilizadores de SSRI's, e que optem fazer tratamento de reabilitação oral com implantes, de forma a garantir que não hajam complicações relacionadas com a interação destes dois fatores.



## **Bibliografia:**

1. Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, Abi Nader S, Daniel NG, Nicolau B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res* [Internet]. 2014 Nov [cited 2015 Jul 8];93(11):1054–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4212463&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Warden SJ, Hassett SM, Bond JL, Rydberg J, Grogg JD, Hilles EL, et al. Psychotropic drugs have contrasting skeletal effects that are independent of their effects on physical activity levels. *Bone* [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Jul 8];46(4):985–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2842446&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Chau K, Atkinson SA, Taylor VH. Are selective serotonin reuptake inhibitors a secondary cause of low bone density? *J Osteoporos* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jul 8];2012:323061. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3306899&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Prithviraj DR, Deeksha S, Regish KM, Anoop N. A systematic review of zirconia as an implant material. *Indian J Dent Res* [Internet]. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.; 2012 Jan 1 [cited 2015 Jul 14];23(5):643–9. Available from: <http://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2012;volume=23;issue=5;spage=643;epage=649;aulast=Prithviraj>
5. Prashanti E, Sajjan S, Reddy JM. Failures in implants. *Indian J Dent Res* [Internet]. Jan [cited 2015 Jun 20];22(3):446–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048587>
6. Lindhe J, LinkKarring H, LinkLang NP. Clinical periodontology and implant dentistry. 3th ed. Copenhagen: Munksgaard; 1998. p. 788–97;844–62.
7. Comăneanu RM, Barbu HM, Coman C, Miculescu F, Chiutu L. Correlations between cyto-histopathological tissue changes at the dental implant interface and the degree of surface processing. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jul 8];55(2):335–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969983>
8. Newman MG. Carranza's clinical periodontology / Michael G. Newman, [et.al.]. In: Elsevier, editor. 11th ed. St. Louis; p. 140–4;731–9.
9. Palma-Carrió C, Maestre-Ferrín L, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago MA, Peñarrocha-Diago M. Risk factors associated with early failure of dental implants. A literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2011 Jul [cited 2015 Jul 8];16(4):e514–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196891>
10. Sakka S, Coulthard P. Implant failure: etiology and complications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jul 8];16(1):e42–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526267>
11. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Oct 17 [cited 2015 Jul 8];335(16):1176–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815939>
12. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* [Internet]. 2008 Oct 16 [cited 2014 Jul 10];455(7215):894–902. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2721780&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Aloumanis K, Mavroudis K. The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. *Hormones (Athens)* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 8];12(3):350–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121377>
14. Ak E, Bulut SD, Bulut S, Akdağ HA, Öter GB, Kaya H, et al. Evaluation of the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: an observational cross-sectional study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jul 7];26(1):273–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4286623&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. An K-Y, Shin W-J, Lee K-J. The necessity of bone densitometry for patients taking selective serotonin reuptake inhibitors. *J bone Metab* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Jul 14];20(2):95–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3910306&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Jun 25 [cited 2015 Jul 8];167(12):1240–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592096>
17. Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Jun 25 [cited 2015 Jul 8];167(12):1246–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592097>
18. Bliziotes M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Jul 8];95(9):4124–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2936065&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Carvalho RS, de Souza CM, Neves JCS, Holanda-Pinto SA, Pinto LMS, Brito GAC, et al. Effect of venlafaxine on bone loss associated with ligature-induced periodontitis in Wistar rats. *J Negat Results Biomed* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jul 8];9:3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2895576&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Galli C, Macaluso G, Passeri G. Serotonin: a novel bone mass controller may have implications for alveolar bone. *J Negat Results Biomed* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jul 8];12:12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3766083&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Haney EM, Warden SJ, Bliziotes MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jul 14];46(1):13–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3413453&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Kawai M, Rosen CJ. Minireview: A skeleton in serotonin’s closet? *Endocrinology* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Jun 3];151(9):4103–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2940494&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Yadav VK, Ryu J-H, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schütz G, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* [Internet]. 2008 Nov 28 [cited 2015 Jul 8];135(5):825–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2614332&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

24. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Jan 22 [cited 2015 Jul 8];167(2):188–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242321>
25. Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone? *Innov Clin Neurosci* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Jul 1];9(7-8):42–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3442753&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2011 Apr [cited 2015 Jun 24];86(4):338–43; quiz 343. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3068894&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Calarge CA, Ivins SD, Motyl KJ, Shibli-Rahhal AA, Bliziotis MM, Schlechte JA. Possible mechanisms for the skeletal effects of antipsychotics in children and adolescents. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Jul 8];3(5):278–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3805387&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Warden SJ, Haney EM. Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from in vitro and animal-based studies. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 8];8(2):121–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4155922&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. *Age Ageing* [Internet]. 2013 Jul [cited 2015 Jul 8];42(4):514–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438446>
30. Winterhalder L, Eser P, Widmer J, Villiger PM, Aeberli D. Changes in volumetric BMD of radius and tibia upon antidepressant drug administration in young depressive patients. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Jul 8];12(4):224–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23196265>

## **ANEXOS**



## **PARECER**

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Margarida Maria de Carvalho Brandão, com o Título “Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários.”, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

16/07/2015

O Orientador



## **PARECER**

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Margarida Maria de Carvalho Brandão, com o Título “Influência do uso de fármacos anti-depressivos na colocação de implantes dentários.”, está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

16/07/2015

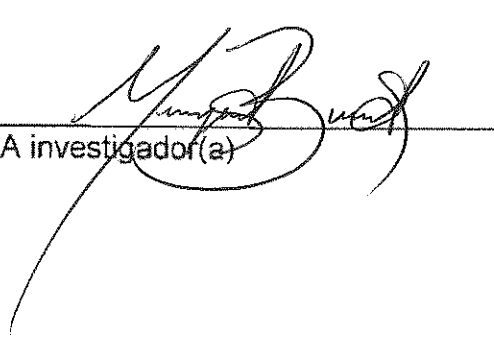
O Co-Orientador

# DECLARAÇÃO

## Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

16/07/2015

  
O / A investigador(a)